

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-163269

(43)Date of publication of application : 29.06.1993

(51)Int.Cl.

C07D403/06  
 A61K 31/415  
 A61K 31/42  
 C07D413/06  
 //(C07D403/06  
 C07D231:00  
 C07D249:00 )  
 (C07D413/06  
 C07D249:00  
 C07D261:00 )

(21)Application number : 03-352125

(71)Applicant : TOYAMA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 13.12.1991

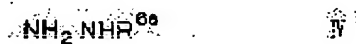
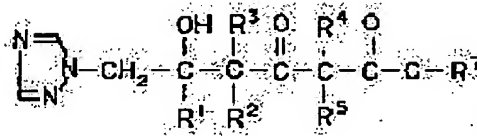
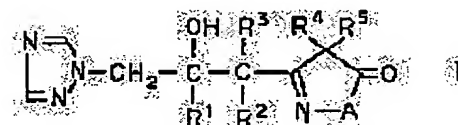
(72)Inventor : IMAIZUMI HIROYUKI  
 KAJITA TETSUYA  
 TAKASHIMA KENICHI  
 YOTSUTSUJI MINAKO  
 MORIYAMA KEIKO  
 YOTSUTSUJI AKIRA  
 MITSUYAMA JUNICHI  
 SHIMIZU KATSUMI  
 SAKAI HIROSHI  
 NARITA HIROKAZU

## (54) NEW TRIAZOLE DERIVATIVE AND ITS SALT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject new compound having excellent absorbability and useful as an antimycotic agent.

CONSTITUTION: The compound of formula I [R1 is (substituted)aryl; R2 and R3 are H, F or alkyl; R2 and R3 may together with bonding C form a cycloalkyl ring; R4 and R5 are H or (substituted)alkyl; R4 and R5 may together with bonding C form a cycloalkyl ring; A is O or group of formula II [R6 is H, (substituted)alkyl, aryl or acyl]], e.g. 2-(2,4-difluorophenyl)-1-(4,4-dimethyl-5-oxo-2-pyrazolin-3-yl)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol. The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula III (R7 is carboxyl-protecting group) with a compound of formula IV [R6a is H, (substituted) alkyl or aryl].



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

08.12.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3050982

[Date of registration] 31.03.2000

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3050982号  
(P3050982)

(45)発行日 平成12年6月12日(2000.6.12)

(24)登録日 平成12年3月31日(2000.3.31)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 403/06

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/415

31/42

31/42

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/04

請求項の数1(全 20 頁)

(21)出願番号 特願平3-352125

(22)出願日 平成3年12月13日(1991.12.13)

(65)公開番号 特開平5-163269

(43)公開日 平成5年6月29日(1993.6.29)

審査請求日 平成10年12月8日(1998.12.8)

(73)特許権者 000003698

富山化学工業株式会社

東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

(72)発明者 今泉 弘之

富山県富山市水橋池田館746-36

(72)発明者 梶田 哲也

富山県高岡市京田110

(72)発明者 高嶋 健一

富山県小矢部市平桜6436

(72)発明者 四辻 美奈子

富山県射水郡小杉町上野30

(72)発明者 守山 恵子

富山県富山市清住町108-33

(72)発明者 四辻 彰

富山県射水郡小杉町上野30

(72)発明者 満山 順一

富山県富山市下奥井1-6-30

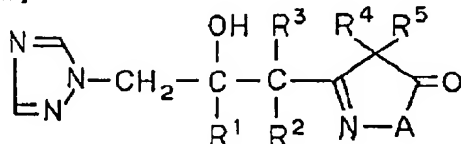
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なトリアゾール誘導体およびその塩

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

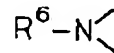
【化1】



「式中、R<sup>1</sup>は、置換されていてもよいアリール基を；  
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって、水素原子、フッ  
素原子、アルキル基またはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合する炭素原子  
と一緒に形成するシクロアルキル環を；R<sup>4</sup>およ  
びR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されて  
いてもよいアルキル基またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合する炭素原  
子と一緒に形成するシクロアルキル環を；Aは、

酸素原子または式

【化2】



(式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換されていてもよいアル  
キル、アリールまたはアシル基を示す。) で表わされる  
基を示す。」で表わされるトリアゾール誘導体およびそ  
の塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗真菌活性を有し、人  
および動物の疾病に対し、優れた治療効果を発揮する新  
規なトリアゾール誘導体およびその塩に関する。而し  
て、本発明の目的は、優れた抗真菌活性を発揮し、人お  
よび動物の疾病に対し、優れた治療効果を発揮する化合

物を提供することにある。

#### 【0002】

【従来の技術】深在性真菌症の治療薬としては、現在、アムホテリシンB（米国特許第2908611号）およびフルシトシン（米国特許第2802005号）が主に使用されている。さらに、アゾール系抗真菌剤として、たとえば、ケトコナゾール（特開昭53-95973号）が開発され、また、フルコナゾール（特開昭58-32868号）が上市されており、それらは真菌症の治療薬として有用であると報告されている。

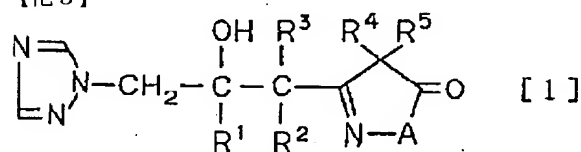
#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記治療薬は、体内動態、毒性、抗菌スペクトルなどの点で十分なものとは言えず、さらに優れた化合物の開発が望まれていた。

#### 【0004】

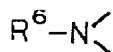
【課題を解決するための手段】このような状況下において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、つぎの一般式

#### 【化3】



「式中、 $R^1$ は、置換されていてもよいアリール基を； $R^2$ および $R^3$ は、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、アルキル基または $R^2$ と $R^3$ が結合する炭素原子と一緒に形成するシクロアルキル環を； $R^4$ および $R^5$ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキル基または $R^4$ と $R^5$ が結合する炭素原子と一緒に形成するシクロアルキル環を；Aは、酸素原子または式

#### 【化4】



（式中、 $R^6$ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アリールまたはアシル基を示す。）で表わされる基を示す。」で表わされる新規なトリアゾール誘導体およびその塩が、優れた抗真菌活性を発揮し、吸収性にも優れ、さらには優れた体内動態を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】以下、本発明化合物について詳述する。本明細書において特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状もしくは分岐鎖状のC

1~10 アルキル基を；アルコキシ基とは、たとえば、

メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどのC<sub>1</sub>~10 アルコキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニルおよび*tert*-ブトキシカルボニルなどのC<sub>1</sub>~4 アルコキシカルボニル基を；アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどのC<sub>1</sub>~10 アルキルチオ基を；アリール基とは、フェニルおよびナフチル基を；ハロ低級アルキル基とは、たとえば、フルオロメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチルおよび1,1,2,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロピルなどのハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>~4 アルキル基を；アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチルおよびエチルカルボニルなどのC<sub>2</sub>~10 アルカノイル基並びにベンゾイルおよびナフチルカルボニルなどのアロイル基を；また、「低級」とは、C<sub>1</sub>~4 の基をそれぞれ表わす。 $R^2$ と $R^3$ および $R^4$ と $R^5$ が結合する炭素原子と一緒に形成するシクロアルキル環としては、たとえば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンおよびシクロヘプタンなどのC<sub>3</sub>~8 シクロアルキル環が挙げられる。

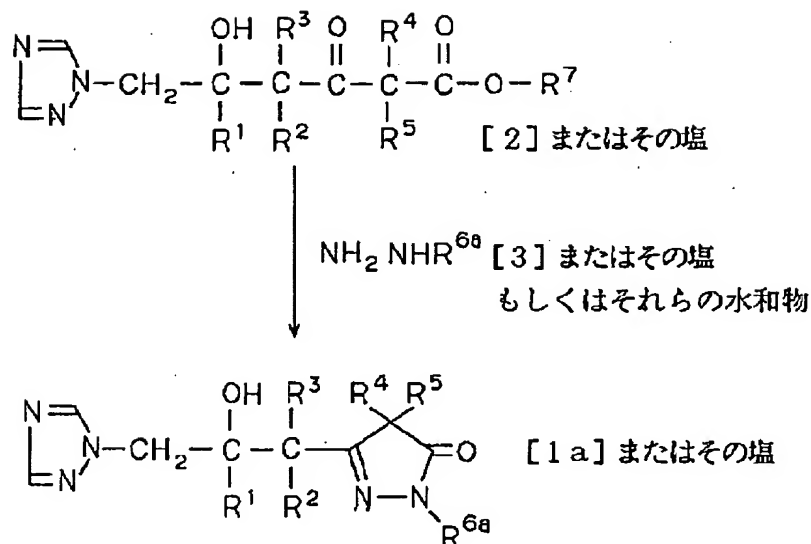
$R^1$ におけるアリール基、 $R^4$ および $R^5$ におけるアルキル基並びに $R^6$ におけるアルキル、アリールまたはアシル基は、たとえば、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシル、シアノ、カルバモイル、アルコキシカルボニルおよびハロ低級アルキル基から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。一般式[1]の化合物の塩としては、医薬として許容される塩、たとえば、塩酸、硫酸、硝酸およびリン酸などの鉱酸との塩；酢酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、蔞酸およびアスパラギン酸などのカルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸などのスルホン酸との塩などが挙げられる。

【0006】本発明化合物は、さらにすべての幾何および光学異性体、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。一般式[1]の新規トリアゾール誘導体またはその塩は、一般に自公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、つぎに示す製法1および2によって製造することができる。

#### 【0007】

#### 【化5】

## 製法 1



## 製法 1

「式中、R<sup>6a</sup> は、水素原子、置換されていてもよいアルキルまたはアリール基を；R<sup>7</sup> は、カルボキシル保護基を示し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、それぞれ、前記したと同様の意味を有する。」

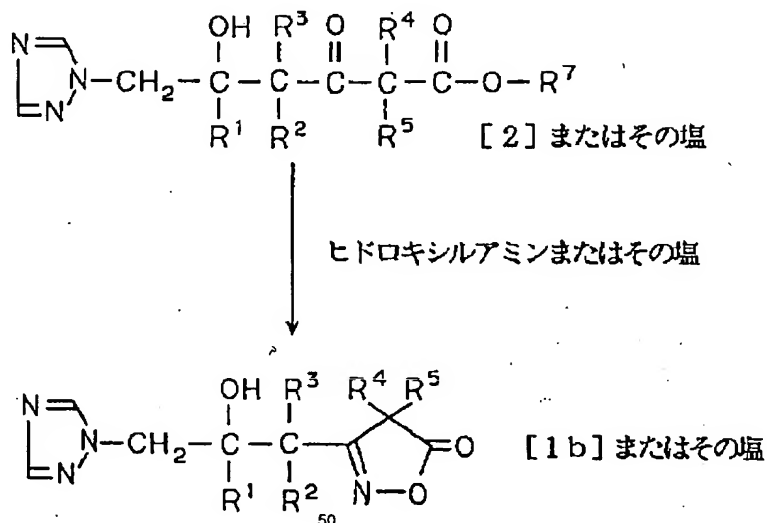
R<sup>6a</sup> におけるアルキルまたはアリール基の置換基としては、R<sup>6</sup> における置換基と同様の基が挙げられる。R<sup>7</sup> のカルボキシル保護基としては、通常カルボキシル基の保護基、たとえば、低級アルキル基などが挙げられる。一般式 [2] の化合物またはその塩を、一般式 [3] の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物と反応させることによって、一般式 [1a] の化合物またはその塩を得ることができる。この反応は、溶媒の存在下または不存在下に行うことができ、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されな

いが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。一般式 [3] の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物の使用量は、一般式 [2] の化合物またはその塩に対して、1~10倍モルである。この反応は、通常、20~150℃で、0.1~24時間実施すればよい。

【0008】

【化6】

## 製法 2



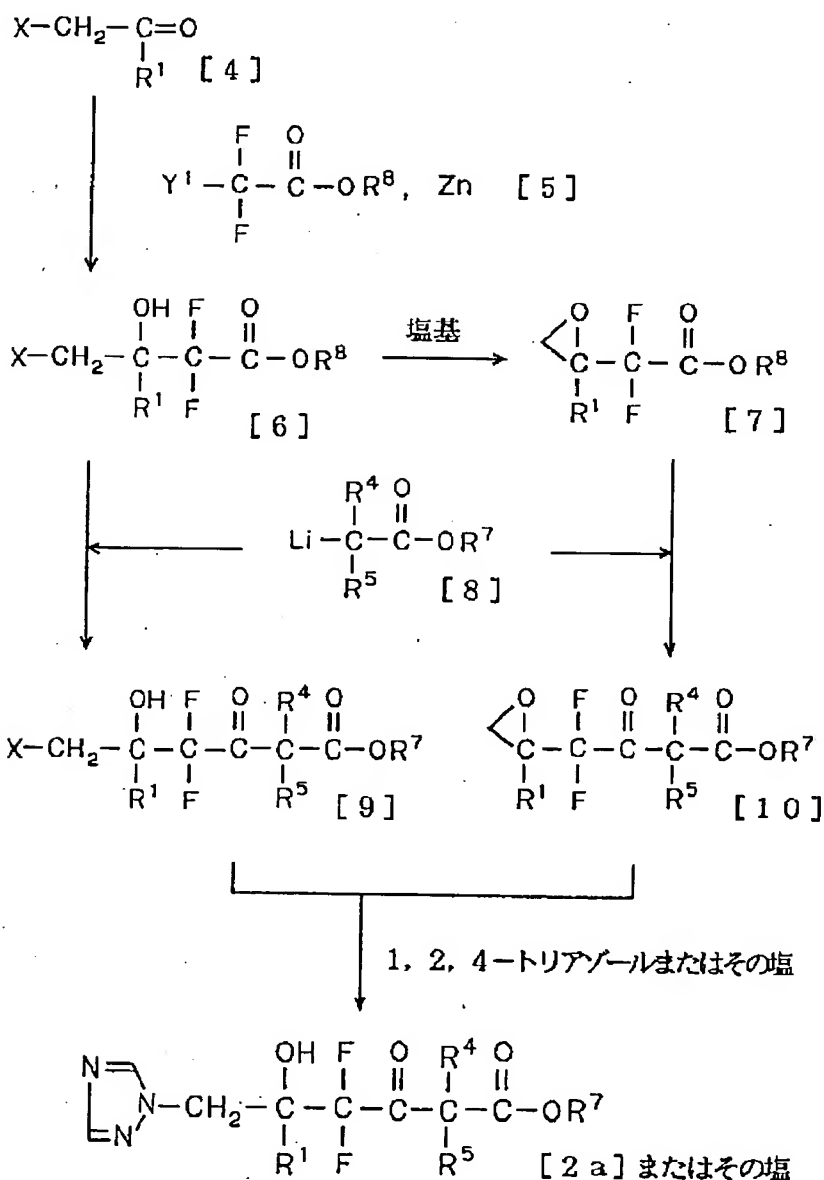
## 製法2

「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^7$ は、それぞれ、前記したと同様の意味を有する。」

一般式〔2〕の化合物またはその塩を、ヒドロキシルアミンまたはその塩と反応させることによって、一般式〔1b〕の化合物またはその塩を得ることができる。この反応は、製法1で説明した方法と同様に実施すればよい。

【0009】一般式〔1a〕、〔1b〕および〔2〕の化合物の塩としては、一般式〔1〕の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。一般式〔3〕の化合物およびヒドロ

## 製法A



## 製法A

「式中、Xおよび $Y^1$ は、ハロゲン原子を； $R^8$ は、カル

キシルアミンの塩としては、塩酸、硫酸、硝酸およびリン酸などの鉱酸との塩並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸などのスルホン酸との塩などが挙げられる。

【0010】つぎに、本発明化合物を製造するための原料であり、中間体として有用な一般式〔2〕の化合物またはその塩の製造法について説明する。一般式〔2〕の化合物またはその塩は、たとえば、つぎに示す製造法によって製造することができる。

【0011】

【化7】

ボキシル保護基を示し； $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^7$ は、それぞれ、前記したと同様の意味を有する。」

R<sup>8</sup>のカルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基、たとえば、低級アルキル基などが挙げられる。一般式〔4〕の化合物は、公知方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。ついで、各工程について説明する。

【0012】(1)一般式〔6〕の化合物の製造  
一般式〔4〕の化合物を、溶媒の存在下、一般式〔5〕の化合物および亜鉛と反応させることによって、一般式〔6〕の化合物を得ることができる。この方法は、たとえば、テトラヘドロン・レター(Tetrahedron Lett.)第25巻、第2301頁(1984年)に記載の方法に準じて行うことができる。

【0013】(2)一般式〔7〕の化合物の製造  
一般式〔6〕の化合物を、塩基と反応させることによって、一般式〔7〕の化合物を得ることができる。この反応に用いられる塩基としては、たとえば、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの無機塩基；並びにトリエチルアミン、トリブチルアミンおよび1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー-7-エン(DBU)などの有機塩基が挙げられる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。塩基の使用量は、一般式〔6〕の化合物に対して、1~5倍モルである。この反応は、通常-20~100℃で、0.1~24時間実施すればよい。

【0014】(3)一般式〔9〕または〔10〕の化合物の製造  
一般式〔6〕または〔7〕の化合物を、一般式〔8〕の

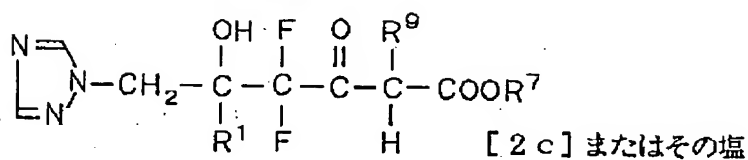
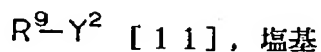
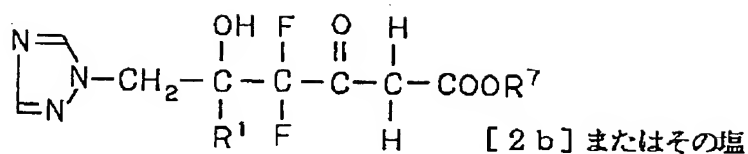
化合物と反応させることによって、それぞれ、一般式〔9〕または〔10〕の化合物を得ることができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、特に限定されないが、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよび1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。一般式〔8〕の化合物の使用量は、一般式〔6〕または〔7〕の化合物に対して、それぞれ、1~5倍モルである。この反応は、通常、不活性気体の存在下、-80~50℃で0.1~10時間実施すればよい。

【0015】(4)一般式〔2a〕の化合物またはその塩の製造  
一般式〔9〕または〔10〕の化合物を、1,2,4-トリアゾールまたはその塩と反応させることによって、一般式〔2a〕の化合物またはその塩を得ることができる。1,2,4-トリアゾールの塩としては、たとえば、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属との塩；並びにトリエチルアミン、トリブチルアミンおよびDBUなどの有機塩基との塩が挙げられる。この反応は、溶媒の存在下または不存在下に行うことができ、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないのもであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。1,2,4-トリアゾールまたはその塩の使用量は、一般式〔9〕または〔10〕の化合物に対して、1~10倍モルである。この反応は、通常、20~100℃で1~24時間実施すればよい。

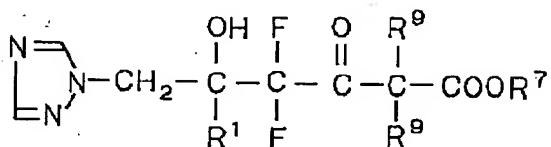
【0016】

〔化8〕

## 製法B



および/または



[2d] またはその塩

## 製法B

「式中、 $\text{Y}^2$ は、ハロゲン原子を； $\text{R}^9$ は、置換されていてもよいアルキル基を示し； $\text{R}^1$ および $\text{R}^7$ は、それぞれ、前記したと同様の意味を有する。」

$\text{R}^9$ におけるアルキル基の置換基としては、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ における各基と同様の置換基が挙げられる。一般式[2b]の化合物またはその塩を、塩基の存在下、一般式[11]の化合物と反応させることによって、一般式[2c]の化合物またはその塩および/または一般式[2d]の化合物またはその塩を得ることができる。この反応に用いられる塩基としては、たとえば、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなどの無機塩基；並びにトリエチルアミン、トリブチルアミンおよびDBUなどの有機塩基が挙げられる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルム

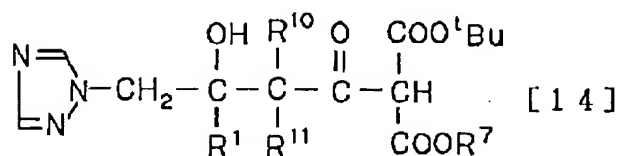
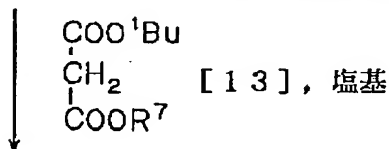
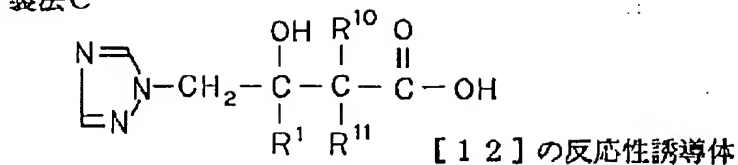
30 アミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；並びにジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。一般式[11]の化合物および塩基の使用量は、一般式[2b]の化合物またはその塩に対して、1~10倍モルである。この反応は、通常、0~100℃で、0.5~24時間実施すればよい。なお、一般式[2c]の化合物またはその塩と一般式[2d]の化合物またはその塩の分離は、カラムクロマトグラフィー、再結晶などの通常の単離精製操作によって行うことができる。

【0017】製法C

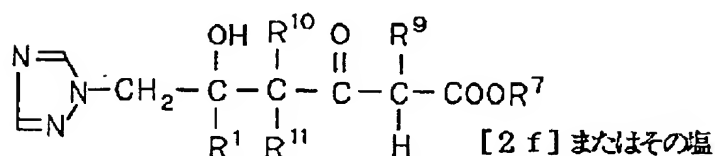
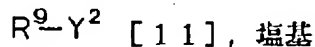
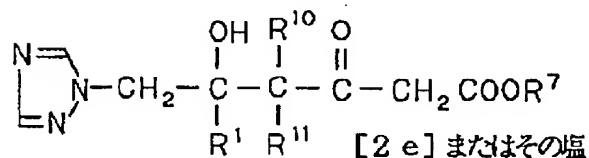
【化9】



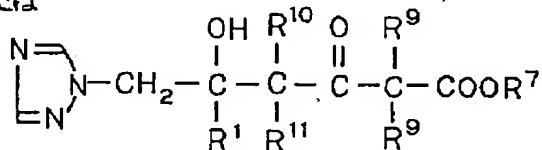
製法C



酸



および/または

<sup>t</sup>Bu: tert-ブチル

【2g】またはその塩

「式中、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、同一または異なって、水素原子、アルキル基または R<sup>10</sup> と R<sup>11</sup> が結合する炭素原子と一緒に形成するシクロアルキル環を示し；R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup> および Y<sup>2</sup> は、それぞれ、前記したと同様の意味を有する。」

【0018】(1)一般式【14】の化合物の製造  
一般式【12】の化合物を常法により、一般式【12】の化合物の反応性誘導体（たとえば、活性エステル、活

性酸アミド、酸ハロゲン化物および混合酸無水物など）に誘導する。ついで、一般式【12】の化合物の反応性誘導体を、塩基の存在下、一般式【13】の化合物と反応させることによって、一般式【14】の化合物を得ることができる。塩基としては、たとえば、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの金属水素化物；並びにナトリウムエトキシドおよびtert-ブトキシカリウムなどの金属アルコラートが挙げられる。この反応に使用さ

れる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；並びにジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。一般式[13]の化合物および塩基の使用量は、一般式[12]の化合物に対して、それぞれ、1~5倍モルである。この反応は、通常、-20~100℃で、0.1~10時間実施すればよい。なお、一般式[12]の化合物は、特開昭59-82376号および特開平1-249755号に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

【0019】(2)一般式[2e]の化合物またはその塩の製造

一般式[14]の化合物を、酸と反応させることによって、一般式[2e]の化合物またはその塩を得ることができる。酸としては、たとえば、ギ酸およびトリフルオロ酢酸などのカルボン酸；並びにp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸が挙げられる。この反応は、溶媒の存在下または不存在下に行うことができ、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；並びにジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。酸の使用量は、一般式[14]の化合物に対して、0.01~20倍モルである。この反応は、通常、0~120℃で、0.5~24時間実施すればよい。

【0020】(3)一般式[2f]の化合物またはその塩および一般式[2g]の化合物またはその塩の製造  
一般式[2e]の化合物またはその塩を、塩基の存在下、一般式[11]の化合物と反応させることによって、一般式[2f]の化合物またはその塩および/または一般式[2g]の化合物またはその塩を得ることができる。この反応は、製法Bで説明した方法と同様に実施すればよい。なお、一般式[2f]の化合物またはその塩と一般式[2g]の化合物またはその塩の分離は、カラムクロマトグラフィー、再結晶などの通常の単離精製操作によって行うことができる。

【0021】また、一般式[2a]、[2b]、[2c]、[2d]、[2e]、[2f]および[2g]の化合物の塩としては、一般式[1]の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。このようにして得られた一般式

[1]の化合物またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。また、一般式[1]の化合物またはその塩を、たとえば、酸化反応、還元反応、付加反応、置換反応、脱保護、アシル化反応および加水分

解反応などの自体公知の方法を適宜組み合わせることによって、目的とする他の一般式[1]の化合物またはその塩に誘導することができる。本発明化合物を医薬として用いる場合、医薬上許容される賦形剤、担体および希釈剤などの添加剤を適宜混合してもよく、これらは、常法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤または注射剤などの形態として経口または非経口投与することができる。投与量は、経口投与の場合、通常成人の体重1kg当り約0.05~200mg/日程度で、これを1回または数回に分割して投与すればよいが、年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。

【0022】つぎに、本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。なお、以下の薬理試験に使用する被検化合物No.は、実施例番号を引用し、また、各試験において、ケトコナゾールを対照化合物とした。

#### 1. 最小発育阻止濃度(MIC)

エム・एस・マリOTT(M. S. Marriott)の方法[第25回国際化学療法学会(25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy)第243頁(1985年)]に準じて行った。カンジダ・アルビカンズ(Candida albicans)ON28を、サブロー・デキストロース・アガー(Sabouraud dextrose agar)培地(ネオペプトン10g、ブドウ糖20gおよび寒天15g/l)で、30℃、1~2日間培養し、滅菌蒸留水に懸濁させる。一方、アスペルギルス・フミガータス(Aspergillus fumigatus)IF08868を、ポテト・デキストロース・アガー(Potato dextrose agar)培地(日本製薬製)に分生子が豊富に形成されるまで30℃で培養し、形成した分生子を0.1%ツイーン(Tween)80を含む滅菌生理食塩液に懸濁させる。カンジダ・アルビカンズまたはアスペルギルス・フミガータスを最終菌量が10<sup>4</sup>孢子/mlとなるように薬剤を含むTCブロス培地(イースト・カーボン・ベース1.17g、硫酸アンモニウム0.25g、L-グルタミン酸含有MEMアミノ酸50倍濃縮液2.0ml、0.5Mリン酸緩衝液(pH7.5)20mlおよび7.5%炭酸水素ナトリウム1.33ml/100ml)に接種し、37℃で3日間培養する。菌の発育の有無を観察し、菌の発育が阻止された最小濃度をMIC( $\mu$ g/ml)とした。その結果を表1に示す。

【0023】

【表1】

菌種 No.	カンジダ・アル ビカンス ( <i>C. albicans</i> ) ON28	アスペルギルス ・フミガータス ( <i>A. fumigatus</i> ) IF08868
1	0.2	25
3	0.39	25
4	0.2	12.5
6	0.39	12.5
7	0.39	50
8	0.39	50
10	1.56	50
12	≤0.05	6.25
13	0.39	50
15	0.1	50
19	0.39	25

## 【0024】2. 感染治療実験

①実験的にカンジダ・アルビカンスON-28に感染させたマウスを用い、本発明化合物の経口投与による治療効果を測定した。1群5匹のICR系雄性マウス(体重19~21g)にカンジダ・アルビカンスON-28  $3.5 \times 10^6$  細胞/マウスを尾静脈投与し、感染を惹起させた。感染2時間後、マウス1匹当たり試験化合物0.1mgを1回経口投与し、10日間生死を観察し、平均生存日数より相対治療係数を求めた。その結果を表2aに示す。なお、表2aにおいては、ケトコナゾールの平均生存日数を100とした場合の試験化合物の相対治療係数が示されている。

## 【0025】

## 【表2a】

No.	相対治療係数
1	500
2	525
8	320
12	420
17	480

【0026】②実験的にアスペルギルス・フミガータスIF08868に感染させたマウスを用い、本発明化合物の経口投与による治療効果を測定した。1群5匹のICR系雄性マウス(体重19~21g)にアスペルギルス・フミガータスIF08868  $8.6 \times 10^6$  細胞/マウスを尾静脈投与し、感染を惹起させた。感染2時間後、マウス1匹当たり試験化合物0.8mgを1回経口投与し、10日間生死を観察し、平均生存日

数より相対治療係数を求めた。その結果を表2bに示す。なお、表2bにおいては、ケトコナゾールの平均生存日数を100とした場合の試験化合物の相対治療係数が示されている。

## 【0027】

## 【表2b】

No.	相対治療係数
1	233
2	260
8	111
12	180
17	255

## 【0028】3. 急性毒性

1群3匹のICR系雄性マウス(体重29~31g)に実施例1の化合物を尾静脈投与し、急性毒性を検討した。なお、被験化合物は、50%ポリエチレングリコール300に溶解させて調製した。その結果、被験化合物100mg/kg投与で死亡例は認められなかった。

## 【0029】

【発明の効果】以上のことから明らかなように、本発明化合物は、極めて優れた薬理効果を発揮し、安全性の高い化合物であることが理解できる。

## 【0030】

【実施例】つぎに、本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。カラムクロマトグラフィーにおける担体は、シリカゲル60(メルク社製)を用いた。なお、溶離液における混合比は、すべて容量比である。また、表中のNo.は、参考例および実施例の番号を示す。

## 【0031】参考例1

亜鉛8.1gを乾燥テトラヒドロフラン200mlに懸濁させ、エチル=プロモジフルオロアセタート25.1gを還流下に滴下する。ついで、乾燥テトラヒドロフラン100mlに2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン19.6gを溶解させた溶液を還流下に滴下する。ついで、10分間還流させた後、不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチル200mlおよび水200mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; n-ヘキサン: トルエン=1:2)で精製すれば、油状のエチル-4-クロロ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシブチラート19.7gを得る。

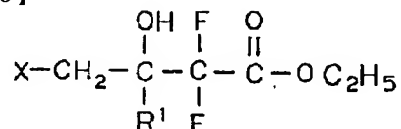
IR(=)cm<sup>-1</sup>: 3500, 2970, 1755, 1610, 1590

## 【0032】参考例2~5

参考例1と同様にして、表3の化合物を得る。なお、表3におけるR<sup>1</sup>およびXは、それぞれ、つぎの式

【0033】

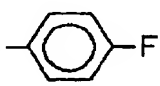
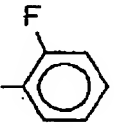
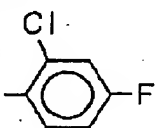
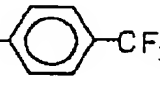
【化10】



で表わされる化合物の置換基を示す。

【0034】

【表3】

	R <sup>1</sup>	X	I R (ニト) cm <sup>-1</sup>
2		Cl	3500, 1750, 1595, 1500
3		Cl	(KBr) 3410, 1745, 1490, 1135
4		Cl	3505, 1760, 1600, 1490
5		Cl	3505, 1760, 1620, 1330

【0035】参考例6

エチル=4-クロロ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシブチレート15.7gを塩化メチレン150mlに溶解させ、5~10℃で、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン8.4gを滴下する。ついで、同温度で2時間攪拌した後、反応混合物を水150mlに導入し、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; n-ヘキサン: トルエン=2:1)で精製すれば、油状のエチル=3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-エポキシ-2,2-ジフルオロブチレート11.1gを得る。

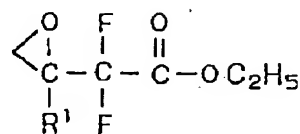
IR(ニト) cm<sup>-1</sup>: 1770, 1620, 1510, 1145

【0036】参考例7~9

参考例6と同様にして、表4の化合物を得る。なお、表4におけるR<sup>1</sup>は、それぞれ、つぎの式

【0037】

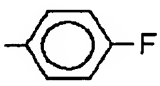
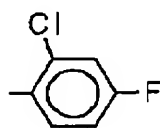
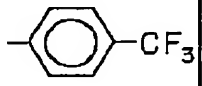
【化11】



で表わされる化合物の置換基を示す。

【0038】

【表4】

No.	R <sup>1</sup>	I R (ニト) cm <sup>-1</sup>
7		1770, 1610, 1515, 1140
8		1770, 1605, 1500, 1140
9		1775, 1620, 1330, 1130

## 【0039】参考例10

ジイソプロピルアミン4.8gを乾燥テトラヒドロフラン50  
mlに溶解させ、窒素雰囲気下、-70~-65℃で、n-ブチ  
ルリチウム(1.61N n-ヘキサン溶液)30mlを滴下し、同温  
度で10分間攪拌する。ついで、同温度でイソ酪酸エチル  
5.6gを滴下し、同温度で5分間攪拌する。ついで、同温  
度で乾燥テトラヒドロフラン20mlにエチル=3-(2,4  
-ジフルオロフェニル)-3,4-エポキシ-2,2-ジ

フルオロブチラート11.1gを溶解させた溶液を滴下す  
る。同温度で10分間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチ  
ル200mlおよび水200mlの混合溶媒に導入し、6N塩酸でpH  
1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し  
た後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒  
を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー  
(溶離液；n-ヘキサン：トルエン=2:1)で精製すれば、  
油状のエチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,  
6-エポキシ-4,4-ジフルオロ-2,2-ジメチル-  
3-オキソヘキサノアート13.6gを得る。

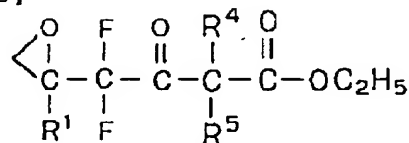
IR(ニト)cm<sup>-1</sup> ; 1760, 1730, 1620, 1510

## 【0040】参考例11~15

参考例10と同様にして、表5の化合物を得る。なお、  
表5におけるR<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ、つぎの  
式

## 【0041】

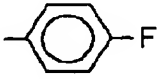
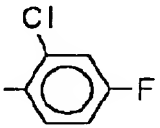
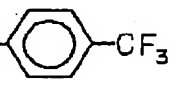
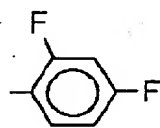
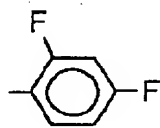

## 【化12】



で表わされる化合物の置換基を示す。

## 【0042】

## 【表5】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	I R (ニト) cm <sup>-1</sup>
11		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2990, 1750, 1730, 1515
12		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2990, 1760, 1735, 1605
13		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2990, 1760, 1735, 1325
14		H	H	1760, 1740, 1670, 1620
15				1750, 1730, 1620, 1510

## 【0043】参考例16

エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6-エポキシ-4,4-ジフルオロ-2,2-ジメチル-3-オキソヘキサノアート10.4gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解させ、無水炭酸カリウム7.4gおよび1,2,4-トリアゾール3.7gを加え、20~25℃で12時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチル100mlおよび水100mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム)で精製すれば、エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアート5.9gを得る。

融点: 112.0~113.5℃

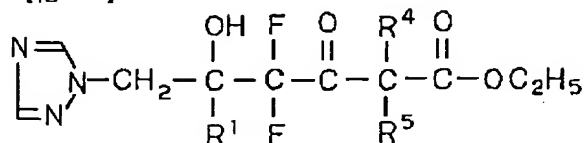
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3140, 1755, 1725, 1615

## 【0044】参考例17~21

30 参考例16と同様にして、表6の化合物を得る。なお、表6におけるR<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ、つぎの式

## 【0045】

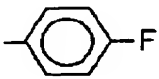
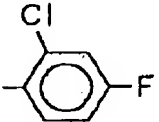
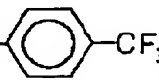
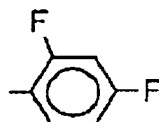
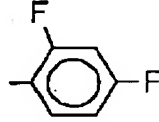

## 【化13】



40 で表わされる化合物の置換基を示す。

## 【0046】

## 【表6】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	融点 (°C)	I R (KBr) cm <sup>-1</sup>
17		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	81.5-83.0	3465, 1760, 1730, 1510
18		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	—	—
19		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	油状	3130, 1750, 1730, 1330
20		H	H	82.5-84.0	3115, 1760, 1740, 1615
21				95.0-97.5	3420, 1750, 1730, 1615

## 【0047】参考例22

ジイソプロピルアミン3.0gを乾燥テトラヒドロフラン30mlに溶解させ、窒素雰囲気下、-70~-65°Cで、n-ブチルリチウム(1.61N n-ヘキサン溶液)18.4mlを滴下し、同温度で10分間攪拌する。ついで、同温度でイソ酪酸エチル3.4gを滴下し、同温度で5分間攪拌する。ついで、同温度で乾燥テトラヒドロフラン15mlにエチル=6-クロロ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシブチレート3.1gを溶解させた溶液を滴下する。同温度で10分間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル150mlおよび水150mlの混合溶媒に導入し、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=30:1)で精製すれば、油状のエチル=6-クロロ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソヘキサノアート2.8gを得る。

IR(=ト)cm<sup>-1</sup>; 3465, 1755, 1730, 1505

## 【0048】参考例23

参考例22と同様にして、油状のエチル=6-クロロ-4,4-ジフルオロ-5-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソヘキサノ

アートを得る。

IR(=ト)cm<sup>-1</sup>; 3475, 1750, 1730, 1490

## 【0049】参考例24

エチル=6-クロロ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソヘキサノアート2.8gをN,N-ジメチルホルムアミド14mlに溶解させ、無水炭酸カリウム2.5gおよび1,2,4-トリアゾール1.3gを加え、20~25°Cで12時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチル50mlおよび水50mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム)で精製すれば、エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアート1.3gを得る。この化合物の融点およびIRスペクトルは、参考例16の化合物の融点およびIRと一致した。

## 【0050】参考例25

参考例24と同様にして、エチル=4,4-ジフルオロ-5-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-ト

リアゾール-1-イル)ヘキサノアートを得る。

融点: 107.5~109.5°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3460, 1755, 1725, 1615

【0051】参考例26

エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアート1.9gをN,N-ジメチルホルムアミド19mlに溶解させ、無水炭酸カリウム2.0gおよびヨウ化エチル2.3gを加え、25~30°Cで15時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル50mlおよび水50mlの混合溶媒に導入し、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; トルエン:酢酸エチル=15:1)で精製すれば、エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2-ジエチル-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアート0.26gを得る。

融点: 123.5~126.0°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3445, 1745, 1725, 1620

【0052】参考例27

(1) 1-(1-カルボキシシクロプロピル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール6.2gおよびN-ヒドロキシスクシンイミド2.3gを無水ジオキサン120mlに溶解させ、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド4.1gを加え、室温で1時間攪拌した後、不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド60mlに溶解させる。

(2) N,N-ジメチルホルムアミド40mlに水素化ナトリウム(純度60%)0.80gを加え、5~10°Cでtert-ブチル=エチル=マロナート3.8gを滴下した後、15~20°Cで水素の発生が止むまで攪拌する。ついで、5~10°Cで、(1)で得られたN,N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、15~20°Cで1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル100mlおよび水100mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; トルエン:酢酸エチル=2:1)で精製すれば、泡末状のtert-ブチル=3-{1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]シクロプロピル}-2-エトキシカルボニル-3-オキソプロピオナート6.0gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3420, 1750, 1735, 1700

【0053】参考例28

参考例27と同様にして、泡末状のtert-ブチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル

ル-5-ヒドロキシ-4-メチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアートを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3445, 1750, 1715, 1645

【0054】参考例29

tert-ブチル=3-{1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]シクロプロピル}-2-エトキシカルボニル-3-オキソプロピオナート4.8gを塩化メチレン70mlに溶解させ、5~10°Cで、トリフルオロ酢酸25mlを加える。ついで、20~25°Cで10時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル50mlおよび水50mlを加え、炭酸水素ナトリウムでpH6.5に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をジエチルエーテルで再結晶すれば、エチル=3-{1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)]エチルシクロプロピル}-3-オキソプロピオナート3.1gを得る。

融点: 87.0~88.5°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3225, 1740, 1685, 1500

【0055】参考例30

参考例29と同様にして、泡末状のエチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-メチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアートを得る。IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3445, 1740, 1705, 1500

【0056】参考例31

エチル=3-{1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]シクロプロピル}-3-オキソプロピオナート3.0gをN,N-ジメチルホルムアミド60mlに溶解させ、ヨウ化メチル3.4gおよび炭酸カリウム3.3gを加え、20~25°Cで1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル50mlおよび水50mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製すれば、エチル=3-{1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]シクロプロピル}-2,2-ジメチル-3-オキソプロピオナート0.90gを得る。

融点: 75.5~77.0°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3420, 1735, 1690, 1615

【0057】参考例32

参考例31のカラムクロマトグラフィーにおいて、さらに溶離液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1で溶出すれば、



エチル=3-{1-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]シクロプロピル}-2-メチル-3-オキソプロピオナート0.80gを得る。

融点; 118.0~121.5°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>; 3445, 1740, 1685, 1615

【0058】参考例33

参考例31と同様にして、エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-メチル-2,2-ジメチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアートを得る。

融点; 79.0~79.5°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>; 3445, 1740, 1680, 1620

【0059】実施例1

エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアートを2.1gをエタノール21mlに懸濁させ、ヒドラジン・1水和物0.38gを加え、0.5時間還流した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル100mlおよび水100mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を酢酸エチルで再結晶すれば、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(4,4-ジメチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール1.7gを得る。

融点; 181.0~182.0°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>; 3205, 1715, 1615, 1505

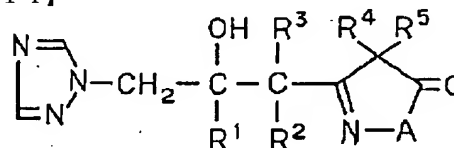
【0060】実施例2~10

実施例1と同様にして、表7および8の化合物を得る。

なお、表7および8におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびAは、それぞれ、つぎの式

【0061】

【化14】



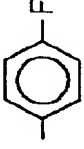
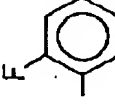
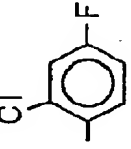
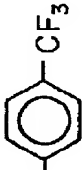
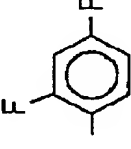
で表わされる化合物の置換基を示す。

【0062】

【表7】

31

32

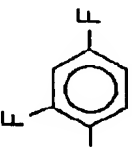

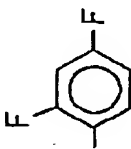

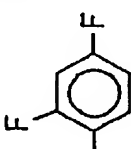

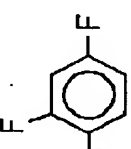
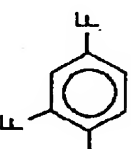
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	融点 (°C)	I R (XBr) cm <sup>-1</sup>
2		F	F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>NH	165.5-167.0	3450, 3205, 1715, 1515
3		F	F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>NH	155.5-157.0	3215, 1720 1515, 1490
4		F	F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>NH	169.0-172.0	3420, 1720, 1600, 1515
5		F	F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>NH	63.0-65.0	3245, 1730, 1620, 1330
6		F	F	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	>NH	泡未状	3450, 1720, 1620, 1510

【0063】

【表8】

40

50

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	融点 (°C)	I R (KBr) cm <sup>-1</sup>
7		F	F			>NH	泡沫状	3390, 1715, 1615, 1505
8				-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>NH	207.0-208.0	3365, 1715, 1615, 1505
9				-CH <sub>3</sub>	H	>NH	282.0-285.5	3310, 1615, 1500, 1140
10		-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>NH	泡沫状	3385, 1715, 1620, 1500
11		F	F	H	H	>NH	泡沫状	3135, 1615, 1505, 1425

## 【0064】実施例12

エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアート0.83gをエタノール8mlに懸濁させた後、メチルヒドラジン0.27gを加え、5時間還流した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル30mlおよび水30mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム:メタノール=100:1)で精製すれば、2-

(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1-(1,4,4-トリメチル-5-オキソ-2-ピラズリン-3-イル)-2-プロパノール0.36gを得る。

融点; 118.0~122.5°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>; 3430, 1710, 1615, 1500

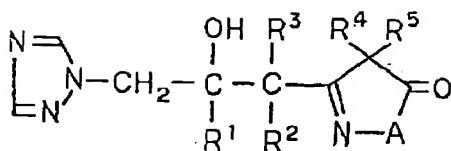
## 【0065】実施例13~14

実施例12と同様にして、表9の化合物を得る。なお、表9におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびAは、それぞれ、つぎの式

## 【0066】

## 【化15】

35



【0067】で表わされる化合物の置換基を示す。

【表9】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	融点 (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
13		F	F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>NCH <sub>3</sub>	126.0-127.5	3420, 3145, 1720, 1510
14				H	H		泡末状	3285, 1670, 1600, 1500

36

## 【0068】実施例15

エチル=5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサノアト0.42gをエタノール4mlに懸濁させ、塩酸ヒドロキシルアミン0.35gおよび炭酸水素ナトリウム0.42gを加え、2時間還流した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル20mlおよび水20mlを加え、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール=100:1)で精製すれば、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(4,4-ジメチル-5-オキソ-2-イソオキサゾリン-3-イル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール0.31gを得る。

融点; 135.0~136.5°C

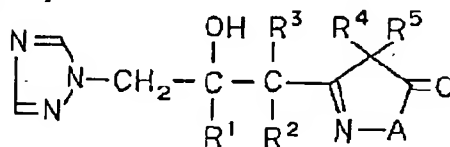
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>; 3110, 1815, 1615, 1505

## 20 【0069】実施例16~18

実施例15と同様にして、表10の化合物を得る。なお、表10におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびAは、それぞれ、つぎの式

【0070】

【化16】



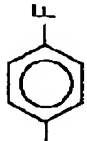
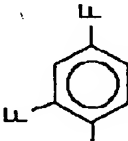
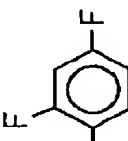

30

で表わされる化合物の置換基を示す。

【0071】

【表10】

40

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	融点 (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
16		F	F	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	158.0-159.0	3450, 1800, 15110, 1235
17		F	F	H	H	O	133.0-136.0	3390, 3135, 1720, 1620
18				H	H	O	170.0-173.5	3185, 1615, 1595, 1515

## 【0072】実施例19

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(4,4-ジメチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール0.77gをクロロホルム15mlに懸濁させ、アセチルクロリド0.20gを加え、5~10°Cで、トリエチルアミン0.26gを含むクロロホルム溶液3mlを滴下する。同温度で1時間攪拌した後、反応混合物を水15mlに導入し、6N塩酸でpH1.0に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶すれば、1-(1-アセチル-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-3-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール0.61gを得る。

融点:119.0~120.0°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3145,1795,1755,1615

## フロントページの続き

(72)発明者 清水 克実  
富山県富山市中富居字大根割106-8  
(72)発明者 酒井 広志  
富山県高岡市下牧野1575  
(72)発明者 成田 弘和  
富山県富山市奥田本町6-40

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

C07D 403/06

A61K 31/415

A61K 31/42

A61P 31/04

CA (STN)

REGISTRY (STN)